

INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE
Cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive observés chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé ou de vascularite et traités par MabThera® (utilisation hors-AMM)

Paris, 6 mars 2007

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), le laboratoire Roche souhaite vous informer de données de pharmacovigilance concernant MabThera® (Rituximab).

Deux cas fatals de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) traités par MabThera®.

Un cas de LEMP a également été rapporté chez un patient atteint de vascularite traité par MabThera®. Ce patient présentait une maladie évoluant depuis 6 ans sans rémission, de type anticorps antineutrophile cytoplasmique (ANCA) et cryoglobulinémie négatifs, ayant conduit à de multiples amputations. Pour ce patient, la sérologie hépatite C était également négative.

Dans ces trois cas, les patients avaient été traités de longue date par de nombreuses séquences d'immunosuppresseurs. Le diagnostic de LEMP a été posé dans les douze mois suivant un traitement par MabThera®.

Ces cas ont été rapportés au cours d'utilisation hors-AMM et au sein d'une population de taille inconnue. L'incidence de la LEMP chez les patients atteints de LED ou de vascularite traités avec MabThera® n'est pas connue. Une relation de causalité entre MabThera® et la LEMP n'a pu être établie mais le risque de développer une LEMP chez les patients traités par MabThera® ne peut être exclu.

Chez tout patient traité pour un LED ou une vascularite, l'apparition de symptômes neurologiques doit notamment faire évoquer le diagnostic de LEMP et un examen par un neurologue comprenant une IRM cérébrale ainsi qu'une ponction lombaire doit alors être envisagé.

MabThera® (Rituximab) est un anticorps monoclonal chimérique recombinant anti-CD20 indiqué :

- Dans le traitement du lymphome malin non hodgkinien (LMNH) :
 - patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.
 - en association à une chimiothérapie "CVP" chez les patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.
 - en traitement d'entretien chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans MabThera®.
 - en association à une chimiothérapie "CHOP" chez les patients présentant un lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.
- Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : en association au méthotrexate, pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale).

MabThera® n'est pas indiqué dans le traitement du LED ou des vascularites.

Informations complémentaires

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie rare, progressive, qui entraîne une démyélinisation du système nerveux central conduisant généralement au décès ou à une invalidité importante. La LEMP est déclenchée par l'activation du virus JC. Le virus JC est un polyomavirus présent sous forme latente dans l'organisme de près de 80% des adultes sains. Habituellement, l'infection par le virus JC demeure latente et n'entraîne une LEMP que chez des patients immunodéprimés. A ce jour, les facteurs conduisant à l'activation du virus JC ne sont pas complètement connus.

Des cas de LEMP ont été rapportés chez des patients VIH-positifs, cancéreux immunodéprimés, transplantés ou atteints de maladies auto-immunes (LED ou vascularite).

Les anomalies des cellules T constituent un facteur favorisant dans la réactivation du virus JC et de la LEMP.

Chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien traités par une chimiothérapie seule ou par MabThera®, de très rares cas de LEMP (<1/10 000) ont été observés. Cette information a été transmise à l'EMA et évaluée par le CHMP en même temps qu'une révision du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Le CHMP a validé le libellé inclus dans le RCP (rubrique effets indésirables).

Chez tout patient traité pour une maladie auto-immune, l'apparition de symptômes neurologiques doit notamment faire évoquer le diagnostic de LEMP. Un examen par un neurologue comprenant une IRM cérébrale ainsi qu'une ponction lombaire doit alors être envisagé.

Chez les patients qui développent une LEMP, le traitement par MabThera® doit être arrêté et les traitements immunosuppresseurs associés doivent être réduits ou arrêtés. Un traitement approprié incluant un antiviral, doit être envisagé. A ce jour, aucune mesure préventive ni aucun traitement n'ont montré d'efficacité dans la LEMP.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr, ou dans les premières pages du cahier complémentaire du dictionnaire VIDAL®).

Pour toute question ou information complémentaire sur l'utilisation de MabThera®, notre service d'Information Médicale et Pharmaceutique se tient à votre disposition au numéro suivant : 0 800 881 215

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Sylvie Goulemot
Pharmacien Responsable
N°116201 – Section B

Dr Bernard Bonvoisin
Directeur Médical